Intoxicación por paracetamol

Carmen Fernández García-Abril, Marta Benito Gutiérrez
UCIP. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Fernández García-Abril C, Benito Gutiérrez M. Protocolo de intoxicación por paracetamol. Protoc diagn ter pediatr. 2021;1:803-10.

RESUMEN

El paracetamol es probablemente el analgésico-antipirético de uso más extendido en la población pediátrica. La administración de paracetamol a dosis tóxicas, mayores de 150 mg/kg, puede desencadenar un cuadro clínico con una grave afectación hepática. La administración del antídoto N-acetilcisteína (NAC) de forma precoz, antes de las 8 horas, es la base del tratamiento para disminuir la morbilidad.

Palabras clave: paracetamol; N-acetilcisteína; hepatotoxicidad.

PARACETAMOL POISONING

ABSTRACT

Paracetamol is probably the antipyretic analgesic most used in the pediatric population. Overdose of paracetamol, >150 mg/kg, can cause important hepatotoxicity and death.

The early NAC administration is the mainstay of treatment, specially in the first 8 hours of ingestión to reduce hepatotoxicity and death.

Key words: paracetamol; N-acetylcysteine; hepatotoxicity.

1. INTRODUCCIÓN

El paracetamol es probablemente el analgésico-antipirético de uso más extendido en la población y, en concreto, el antitérmico más utilizado en la edad pediátrica. Su presentación líquida con sabor y color agradable hacen que sea el fármaco causante de la mayoría de las intoxicaciones medicamentosas en nuestro medio (20% del total de intoxicaciones en menores de 5 años). En estos la ingesta suele ser accidental y en lactantes se debe a un error

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

SHOUT
SHARE
IT

de dosificación, pudiendo tratarse en los adolescentes de una sobredosis intencionada. Las intoxicaciones agudas en la infancia suponen el 0,3-0,5% de las consultas a Urgencias; de estos el 0,5-1,5% precisan ingreso en UCIP, pero la mortalidad en el caso del paracetamol es menor del 0,25-0,5% en la mayoría de las series[1,2].

2. CONCEPTO

Es la administración de paracetamol a dosis tóxicas, mayores de 150 mg/kg (algunos autores indican dosis >200 mg/kg en menores de 8- 12 años) y en adultos 7,5-8 g, dosis que puede desencadenar un cuadro clínico con una grave afectación hepática.

2.1. Etiología

La administración de paracetamol en dosis tóxicas puede ser de forma aguda o continuada.

La **intoxicación aguda**: es la más frecuente, fácil de diagnosticar con una adecuada anamnesis, habiendo antecedente de ingesta, en los preescolares accidentalmente y en los adolescentes como posible intento de autolisis.

La **intoxicación crónica o continuada**: menos prevalente pero más grave. Ha sido establecido por algunos autores que la dosis necesaria para causar intoxicación crónica es >150 mg/kg/día durante 2-4 días. Se incluyen los pacientes en edad preescolar con procesos febriles y banales que reciben por equivocación dosis supraterapéuticas de forma repetida, y adolescentes o adultos con enolismo crónico que toman dosis excesivas para diversas dolencias. Difícil de diagnosticar si no se sospecha.

2.2. Recuerdo fisiopatológico

El paracetamol se metaboliza en el hígado por tres vías: la sulfatación, la glucoronización y la oxidación microsomal en el citocromo P450. El 95% del fármaco se conjuga con glucurónido o sulfato mediante las dos primeras vías, produciendo metabolitos inofensivos que se eliminan por orina. El 5% restante se metaboliza vía citocromo P450 2E1 a N-acetil-p-benzoquinoinamina (NAPQI), metabolito extremadamente tóxico para el hígado. El NAPQI se conjuga con glutatión para producir ácido mercaptúrico y cisteína, perdiendo su carácter tóxico. La sobredosis de paracetamol produce la disminución de los depósitos de glutatión hepático, favoreciendo el daño hepático.

Los niños menores de 6 años parecen menos expuestos a la toxicidad por paracetamol debido a una sulfatación más eficiente y una mayor regeneración del glutatión reducido, produciendo así menos metabolitos tóxicos.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas iniciales son inespecíficos, de ahí la importancia de una adecuada anamnesis y alto índice de sospecha clínica (**Tabla 1**).

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ante cualquier intoxicación, recoger muestras de sangre y orina.
- Analítica completa: hemograma, bioquímica (incluyendo función hepática y renal), iones, equilibrio ácido-base, glucemia, bilirrubina y coagulación.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

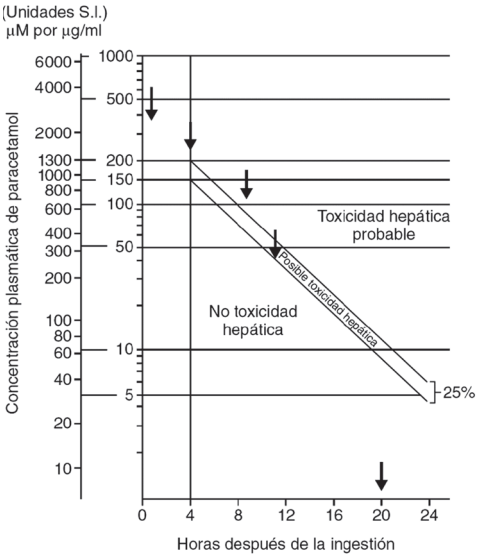
Tabla 1. Etapas y manifestaciones clínicas de la intoxicación por paracetamol

	Sintomatología	Analítica
Fase I (0-24 h)	• Asintomático o náuseas y vómitos • Malestar general o sudoración y anorexia a las 6 h de la ingesta	Normal
Fase II (24-48 h)	• Asintomático. Desaparece lo anterior. Refiere hipersensibilidad en hipocondrio derecho a la palpación • Ligera hepatomegalia	Hipertransaminasemia *Quick* alargado Elevación de bilirrubina y creatinina
Fase III (48-96 h)	• Anorexia, malestar, náuseas, vómitos • Síntomas de insuficiencia renal y hepática: • ictericia, coagulopatía, encefalopatía, hipoglucemia, oligoanuria, pancreatitis...	Cifras elevadas de creatinina y pico de GOT >1000 UI, incluso 30 000 UI
Fase IV (4 días-14 días)	Progresión a coma hepático y *exitus* o resolución del proceso	Continúa la alteración o normalización analítica en semanas y anatomopatológica en 3 meses

- Determinar niveles plasmáticos pasadas 4 horas de la ingestión y extrapolación a nomograma de Rumack-Matthew (**Figura 1**), para determinar si hay riesgo de hepatotoxicidad (solo aplicable a intoxicaciones agudas, no crónicas, con conocimiento de la hora de la ingesta).

La absorción gastrointestinal de dosis terapéuticas es rápida, alcanzándose concentraciones máximas en sangre a los 30-60 minutos. No obstante, en caso de intoxicación, esta se ve retrasada, alcanzándose la máxima concentración a las 4 horas, y en ocasiones hasta 8 horas si hay algún motivo de enlentecimiento en el vaciado gástrico (fármacos concomitantes).

Figura 1. Nomograma de Rumack-Matthew (concentración plasmática frente horas posingesta)



5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Con otras intoxicaciones que afectan al hígado: ácido valproico, setas (*amanita phaloides*), picaduras...
- Con otras causas de fallo hepático agudo: metabólicas (enfermedades mitocondriales, hemocromatosis), infecciosas (CMV, VEB, herpes, VHA o B, enterovirus), autoinmunes, tóxicas, leucemias, de causa no filiada...

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

6. TRATAMIENTO

6.1. Medidas urgentes (Figura 2)

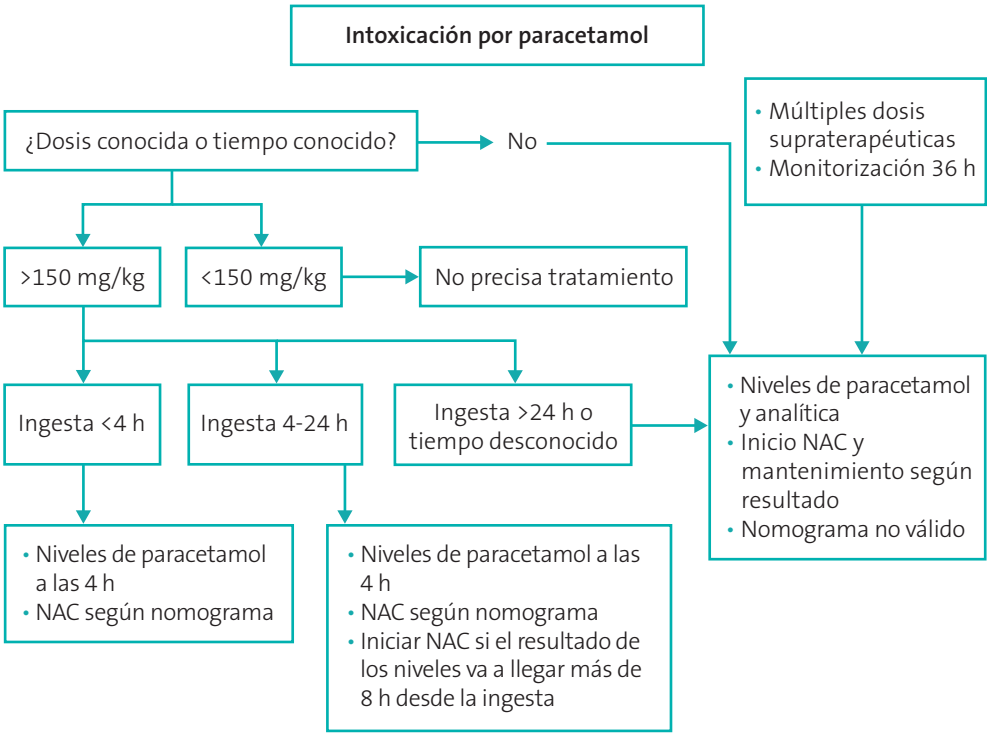
Realizar una adecuada anamnesis y exploración física. Monitorizar constantes vitales, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno (Sat O_2), presión arterial, temperatura y situación neurológica.

- Tratamiento de soporte si precisa.
- Si la dosis ingerida es con seguridad **< 150 mg/kg**, no requiere tratamiento.
- Si la dosis ingerida es **>150 mg/kg y tiempo de ingesta conocido**[3-5]:
  - **<4 horas de la ingesta**: administrar carbón activado 1 g/kg vía oral o por SNG en las primeras 2 horas posingesta (ideal 1.ª hora) para aumentar su eliminación, siempre que no esté contraindicado (obstrucción gastrointestinal o paciente comatoso).
  - Esperar a sacar niveles de paracetamol y analítica a las 4 h de la ingesta.
  - **4-24 horas de la ingesta**: sacar niveles de paracetamol y analítica. Si no se va a poder obtener resultado de los niveles antes de 8 horas de la ingesta, iniciar tratamiento con N-acetilcisteína (NAC), ya que la clave es empezar la terapia antes de la aparición del daño hepático, que se produce a las 8 horas posingesta (disminuye hepatotoxicidad y mortalidad).
  - **>24 horas.** Los niveles de paracetamol en estos pacientes no se correlacionan con la toxicidad y no se debe utilizar el nomograma de tratamiento. Tratar como una intoxicación crónica. Se recomienda que con la determinación de niveles de paracetamol no metabolizado o la existencia de hallazgos sugestivos de toxicidad hepática con historia de ingestión previa de dosis tóxica de paracetamol, se inicie tratamiento con NAC.

    Si han pasado más de 24 h, si el paciente está asintomático y los niveles y la analítica son normales el paciente puede darse de alta.
- Si la cantidad de **dosis o momento de la ingesta es desconocido,** no existe una pauta de actuación universalmente aceptada. Recomendamos determinar niveles de paracetamol no metabolizado y control de la función hepática. Si se detectan niveles de paracetamol o existen datos sugestivos de toxicidad hepática está indicado el inicio del tratamiento con NAC y reevaluación en 12 horas.
- Si se trata de **ingesta de dosis supraterapeúticas de forma repetida,** no existe una pauta de actuación universalmente aceptada. Recomendamos determinar niveles de paracetamol no metabolizado y control de la función hepática durante 36 horas desde la última ingesta. Si durante la monitorización de 36 horas no se detectan niveles de paracetamol o no existen datos sugestivos de toxicidad hepática, se puede dar de alta. Si se detectan niveles de paracetamol o existen datos sugestivos de toxicidad hepática esto es una indicación de iniciar tratamiento con NAC y contactar con un centro de toxicología.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 2. Esquema de actuación


Intoxicación por paracetamol
¿Dosis conocida o tiempo conocido?
No
• Múltiples dosis supraterapéuticas
• Monitorización 36 h
>150 mg/kg
<150 mg/kg
No precisa tratamiento
Ingesta <4 h
Ingesta 4-24 h
Ingesta >24 h o tiempo desconocido
• Niveles de paracetamol y analítica
• Inicio NAC y mantenimiento según resultado
• Nomograma no válido
• Niveles de paracetamol a las 4 h
• NAC según nomograma
• Niveles de paracetamol a las 4 h
• NAC según nomograma
• Iniciar NAC si el resultado de los niveles va a llegar más de 8 h desde la ingesta

Analítica: hemograma, bioquímica con función hepática, gasometría
Factores de riesgo: condiciones que producen disminución de glutatión (malnutrición, ayuno, fibrosis quística...), uso de inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital...) y consumo regular de alcohol
Monitorización: control de niveles de paracetamol y función hepática 1-2 h antes de suspender la NAC. Si existe alteración de la función hepática, monitorización cada 12 horas
Suspensión de NAC: si niveles de paracetamol indetectables, si paciente asintomático y con función hepática normal o mejorando

6.2. Formas de administración de NAC

No hay estudios que comparen la forma de administración oral e intravenosa. Ambas rutas han demostrados ser eficaces.

Debe usarse la vía intravenosa cuando la vía oral esté contraindicada.

- Administración oral o nasogástrica por sonda (existen dudas de que el carbón activado pudiera inactivar su efecto, por lo que se recomienda administrar pasadas dos horas de la administración de este). Diluir en agua o en solución al 5%.
- Dosis inicial de 140 mg/kg seguida por 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 hora (dosis total:

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1330 mg/kg). Si se produce un vómito antes de 1 hora de la administración, la dosis debe repetirse. Si persisten los vómitos, puede usarse metoclopramida (Primperan® a 1 mg/kg iv) u ondansetrón (Zofrán® a 0,15 mg/kg iv).

- Administración endovenosa: La administración de NAC iv debe ser monitorizada y debemos estar preparados para poder responder a posibles reacciones anafilácticas, relativamente frecuentes al inicio del tratamiento. Los pacientes que toleren la infusión inicial sin problemas no requerirán monitorización posterior (pero sí la pueden necesitar por otros motivos). La N-acetilcisteína se puede diluir en SG5% y SSF al 0,9%, al 0,45% y agua para inyección (ver recomendaciones del fabricante para preparar diluciones en niños con menos de 40 kg).

- **PAUTA CLÁSICA: *Three-bag regimen*.** NAC 150 mg/kg iv, en la primera hora, seguido de 50 mg/kg iv en las siguientes 4 horas (12,5 mg/kg/h) y luego 100 mg/kg iv en 16 horas (6,25 mg/kg/h).

- **PAUTA de las *Two-bag regimen*[6].** Estudios recientes han modificado la pauta de administración de NAC buscando disminuir el número de reacciones anafilácticas (no IgE mediadas), los errores en la administración, así como la dosis y duración de tratamiento más ajustada.

- La administración de 50 mg/kg/h durante 4 horas (200 mg/kg) seguido de 6,25 mg/kg/h durante 16 horas (100 mg/kg), ha demostrado ser eficaz en varios estudios y con menos reacciones adversas que la pauta clásica[11].

6.3. Aumento de la dosis de NAC

En caso de ingesta masiva (>30 g totales, o niveles >500 mg/l, 3300 µg/l), poco frecuente en niños (ya que se debe generalmente a ingestas intencionadas en adultos), o pacientes que presentan dos veces los niveles de la línea del nomograma, modelos farmacocinéticos avalan la administración de dosis más elevadas de NAC y durante más tiempo. Se recomienda en estos casos contactar con el Servicio Nacional de Toxicología[7].

Una de las pautas recomendadas es aumentar la segunda dosis de NAC a 12,5 mg/kg/h durante 16 horas tras la dosis inicial.

6.4. Monitorización durante la terapia

Si se inicia la terapia con NAC antes de 8 horas, en un paciente sin alteración de la función hepática, se recomienda valorar de nuevo los niveles de paracetamol y función hepática antes de terminar las 20 horas de infusión iv o antes de las 72 horas si es administración oral. Si existe alteración inicial de ALT o el paciente está sintomático, se recomienda control de la función hepática (INR y ALT) cada 12 horas para valorar la respuesta terapéutica. La NAC puede elevar ligeramente INR, pero menos de 1,5.

6.5. Duración de la terapia con NAC

Se deben repetir los niveles de paracetamol 2-4 horas antes de terminar la infusión de NAC intravenosa. Si son indetectables (< 10 mg/l) y ALT es normal o ha disminuido al 50% del pico máximo, se puede considerar suspender la terapia. Por el contrario, si pasadas 21 horas persisten niveles de paracetamol, se debe

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

continuar la administración de NAC de forma individualizada.

Algunos estudios en adultos avalan, en pacientes sin datos iniciales de hepatotoxicidad, repetir los niveles de paracetamol y control analítico a las 12 horas de la infusión, y si los niveles son indetectables, el paciente está asintomático y la ALT es normal, se puede suspender la NAC[8].

6.6. Otras terapias

Fomepizol[9] es un inhibidor de la alcohol deshidrogenasa, que previene la oxidación que produce metabolitos tóxicos. Se ha utilizado como coadyuvante a la NAC, a dosis de 15 mg/kg, pero la utilidad de este fármaco no está todavía comprobada.

6.7. Medidas de depuración extracorpórea

El fármaco es dializable pero sus metabolitos tóxicos no lo son. Dada la eficacia de la NAC, el uso de medidas de depuración extrarrenal solo estaría indicado si no existe disponibilidad de NAC, en el caso de insuficiencia renal aguda o para depuración de otro tóxico asociado. En el caso de utilizar medidas de depuración extrarrenal, la dosis de NAC se debería doblar.

6.8. Contacto con un centro de trasplante hepático

Si a pesar de las medidas de sostén y el tratamiento con NAC en una intoxicación por paracetamol existe empeoramiento en los parámetros de función hepática y el paciente presenta síntomas de fallo hepático agudo, habría que contactar con un centro especializado en trasplante hepático infantil por la posibilidad de necesitarlo.

7. PRONÓSTICO

En general, en las intoxicaciones agudas el pronóstico es bueno y la mayoría cursan asintomáticas, sin precisar tratamiento. A pesar de todo, algunos autores apuntan hasta casi un 2% de casos de hepatotoxicidad grave (GOT >1000 UI) que ingresan para tratamiento específico, y algunos necesitan trasplante hepático (**Tabla 2**). También hay descritos varios centenares de casos de *exitus* en la literatura.

8. PREVENCIÓN

Pacientes preescolares con procesos febriles agudos han de ser bien hidratados y nutridos por el proceso en sí y porque en estos casos las reservas metabólicas hepáticas se ven afectadas, siendo la toxicidad del paracetamol mayor en estos casos.

Optimizar la educación sanitaria en la población: los padres deben conocer la posología de los fármacos, que cambia en la edad pediátrica

Tabla 2. Factores pronósticos en la Intoxicación aguda por paracetamol

De mala evolución	De probable evolución hacia trasplante hepático
• Dosis alta paracetamol • Enolismo crónico • Tratamiento pasadas 24 h • Intento de suicidio • Edad 10-17 años • Otras drogas hepatotóxicas	• Quick >37 sg a las 48 h posingesta • pH <7,3 a las 24 h posingesta • Creatinina >3 mg/dl • Encefalopatía hepática grados III o IV • Hipofosfatemia • Hiperbilirrubinemia importante • Hipotensión refractaria

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

con el peso, y mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Es necesario mejorar la seguridad de los envases, con tapones adecuados, y con limitación de la cantidad del fármaco por envase.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Sánchez L, Mintegi Raso S. Intoxicaciones. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Urgencias de Pediatría. 3.ª Edición. Madrid: Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP); 2019.

2. Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson A H, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia 2004-2017. Med J Aust. 2019;211(5):218-223.

3. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2(2): CD003328.

4. Chiew AL, Reith D, Pomerleau A, Wong A, Isoardi KZ, Soderstrom J. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. Med J Aust. 2020;212(4):17-24.

5. Heard K, Dart R, Management of acetaminophen (paracetamol) poisoning in children and adolescents. En: UpToDate [en línea]. Disponible en www.update.com

6. Chiew AL, Isbister GK, Duffull SB, Buckley NA. Evidence for the changing regimens of acetylcisteine. Br J Clin Pharmacol. 2015;81(3):471-481.

7. Heard K, Dart R. Acetaminophen(paracetamol) poisoning in adults: treatmment En: Uptodate [en línea]. Disponible en www.update.com

8. Wong A, McNulty R, Taylor D, Sivilotti M, Greene S, Gunja N, *et al*. The NACSTOP trial: A multicenter, cluster-controlled trial of early cessation of acetylcisteine in acetaminofen overdose. Hepatology.2019;69(2):774-784.

9. Woolum JA. Hays WB, Patel KH. Use of fomepizole, n-acetylcysteine, and hemodialysis for massive acetaminophen overdose. Am J Emerg Med. 2020;38(3):692.e5-692.e7.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172